

<p>93-366262/46 E23 L03 ABME = 90.02.19 AS BELO METAL POLYMER SYSTEMS MECH INST *SU 1772118-A1 90.02.19 90SU-4793997 (92.10.30) C09B 57/00 Water-soluble coumarene deriv. prepn. - by reacting coumarene deriv. with beta-cyclodextrin or carboxymethyl-beta-cyclodextrin, dissolving prod. in water, boiling and filtering C93-162796 Addnl. Data: CHUEV V P, ASIMOV M M, KAMENEVA O D</p>	E(6-A1) L(3-F2)
<p>Water-soluble coumarene deriv. is obt'd. by reacting coumarene deriv. of formula (I), where R1 is H, C6H5, COCH3; R2 is CH3; R3 is H; R4 is H, CH3; R5 is NH2, OCOCH3, N(C2H4)2; R6 is H or CH3, with beta-cyclodextrin or carboxymethyl-beta-cyclodextrin, at molar ratio 1:(3-7). Reaction is conducted with mechanical mixing of powders of starting materials in presence of glass or quartz spheres, at room temp., for 20-40 min, at centrifugal acceleration rate 20-60g and followed by dissolution of obt'd. complex in water, heating to boiling point, cooling and filtration. Obt'd. sat'd. soln. is 3 times diluted with water to produce soln. of active medium for laser tests. Tests show that prod. has E gen equal 120-395 mJ and photostability 70.9-166 kJ/l, while prototype method produces no photo-stable generation. USE/ADVANTAGE - In quantum electronics, as the method of prodn. of sol. form of coumarine deriv. for use as active medium for laser. The method provides prod. of required properties.</p>	Bul.40/30.10.92 (7pp Dwg.No.0/0)  "FORMULAE TO FOLLOW"

©1993 DERWENT PUBLICATIONS LTD.  
14 Great Queen Street, London WC2B 5DF  
US Office: Derwent Inc., 1313 Dolley Madison Boulevard,  
Suite 401 McLean, VA22101, USA  
*Unauthorised copying of this abstract not permitted*



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1772118 A1

(51)5 C 09 B 57/00

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ  
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ  
ПРИ ГКНТ СССР

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

1

(21) 4793997/05

(22) 19.02.90

(46) 30.10.92. Бюл. № 40

(75) В. П. Чуев, М. М. Асимов, О. Д. Каменева,  
В. М. Никитченко, С. Н. Коваленко и А. Н.  
Рубинов

(56) Лазеры на красителях под ред. Ф. П.  
Шеффера, М., Мир, 1976, с. 172-228.

А. А. Штейнман "Циклодекстрины.  
ЖВХО им. Д. И. Менделеева, 1985, 30, № 5,  
с. 514-518.

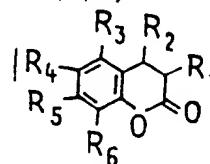
I. Gzejlil Cyclodextrins and their  
Inclusions complexes. - Budapest akademi  
Klados. - 1982, p. 95-114.

Takadate Akira and all. - Fluorescence  
behavior of 7 - substituted. Coumarin  
derivatiols by Inclusion complex. - Jakugaky  
zasshi, 1983, т. 103, b. 2, с. 193-197 (Яп.).

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ВОДОРАСТВО-  
РИМОЙ ФОРМЫ ПРОИЗВОДНОГО КУМА-  
РИНА

2

(57) Сущность изобретения: производное  
кумарина общей формулы



где R<sub>1</sub> = H, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>; COCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> = H;  
R<sub>4</sub> = H, CH<sub>3</sub>; R<sub>5</sub> = NH<sub>2</sub>, OCOCH<sub>3</sub>, N(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;  
R<sub>6</sub> = H, CH<sub>3</sub>, подвергают взаимодействию с  
β-циклодекстрином или карбоксиметил-β-  
циклодекстрином при молярном соотноше-  
нии 1:(3-7) в виде порошка при  
механической активации при комнатной  
температуре в течение 20-40 мин при цент-  
робежном ускорении 20-60 g, с последую-  
щим растворением полученного комплекса  
в воде, нагреванием до кипения, охлажде-  
нием и фильтрацией. Энергия генерации  
E<sub>ген</sub> красителя 120-395 мДж, фотостойкость

Σ<sub>н</sub> 70.9-166.0 кДж/л. 1 табл.

Изобретение относится к области кван-  
товой электроники и может быть использо-  
вано при разработке технологии получения  
водорастворимых форм производных кума-  
рина, пригодных для использования в каче-  
стве активной среды лазера.

Производные кумарина широко исполь-  
зуют в качестве активных веществ в лазерах  
или они являются наиболее эффективными  
лазерными красителями, люминесцирую-  
щими в сине-зеленой области.

Как правило, для этих целей применяют  
растворы производных кумарина в органи-  
ческих растворителях, а использование вод-

ных растворов большинства эффективных  
красителей ряда кумарина в значительной  
мере затруднено из-за низкой растворимо-  
сти производных кумарина в воде.

В литературе имеются сведения о том,  
что при образовании комплексов включения  
органических соединений ("гость") с цикло-  
декстринами ("хозяин") наблюдается увели-  
чение растворимости молекул "гостя" в  
водных растворах.

Известен "жидкофазный" способ пол-  
учения комплексов включения органических  
соединений с циклодекстринами, заключаю-  
щийся в следующем. Циклодекстрины

(19) SU (11) 1772118 A1

( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  или их производные) растворяют в воде при определенной температуре и pH среды, к раствору добавляют органическое вещество либо его раствор (в различных весовых соотношениях), полностью или частично смешивающийся с растворами циклодекстрина. Образовавшуюся смесь перемешивают при определенной температуре необходимое для проведения реакции время, затем охлаждают и кристаллизуют в течение нескольких часов. Известный способ позволяет повысить водорастворимость органических соединений. Однако, получить генерацию комплексов включения органических соединений не всегда удается.

Наиболее близким по своей технической сущности к заявляемому является способ получения циклодекстриновых комплексов включения производных кумарина, описанный в работе. Показано, что при растворении 7-окси-, 7-метокси-, 7-амино-, 7-диэтиламино и др. производных 4-метилкумарина и циклодекстрина в воде образуется комплекс включения, при этом наблюдается усиление или затухание флуоресценции, а в ряде случаев увеличение квантового выхода люминесценции.

При образовании комплекса в жидкой фазе имеют место два типа взаимодействия молекул циклодекстрина с производными кумарина. Первый тип взаимодействия — взаимодействие с внешней поверхностью циклодекстрина за счет образования межмолекулярных водородных связей гидроксильных групп "хозяина" с карбонильной, гидроксильной, аминогруппой или другими заместителями "гостя". В этом случае циклодекстрин выступает в роли поверхностно-активного вещества и образует с замещенными кумаринами различные по составу мицеллярные структуры.

Второй тип взаимодействия — взаимодействие производных кумарина с внутренней поверхностью циклодекстрина и образование комплексов включения. Для того, чтобы молекула кумарина могла проникнуть в полость циклодекстрина, ей необходимо преодолеть определенный энергетический барьер, связанный со стерическими препятствиями. Если молекула неполярна и находится в полярном растворителе, то возникает термодинамически неустойчивое состояние, способствующее проникновению молекул "гостя" в гидрофобную полость ПД.

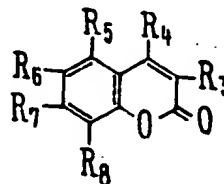
Поэтому для преодоления энергетического барьера образования комплекса включения необходим подбор определенных условий проведения процесса комплексобразования (растворитель, pH среды,

температура, время и др.). При этом, понятно, что в зависимости от условий получения образующиеся комплексы могут существенно отличаться по своим физико-химическим характеристикам.

Для известного "жидкофазного" способа получения комплексов включения преобладающим является первый тип взаимодействия, а вероятность второго типа взаимодействия мала. Вместе с тем, для обеспечения лазерных свойств у получаемых комплексов необходимым является преобладание второго типа взаимодействия. Поэтому известный "жидкофазный" способ не всегда позволяет получить водорастворимые циклодекстриновые комплексы включения производных кумарина, пригодные для использования в качестве активной среды лазера.

Целью предлагаемого изобретения является получение пригодных для использования в качестве активной среды лазера циклодекстриновых комплексов включения производных кумарина.

Поставленная цель достигается тем, что при реализации способа получения водорастворимых форм производных кумарина, основанном на взаимодействии производных кумарина с циклодекстринами, вводят во взаимодействие порошки  $\beta$ -циклодекстрина ( $\beta$ -ЦД) или карбоксиметил- $\beta$ -циклодекстрина ( $\beta$ -КЦД) с производными кумарина общей формулы:



где  $R_3 = H, Ar, Het, C=O-C-O-OR^1$ ;  $R_7 = OH, OCOCH_3, NH_2, NR^2, R^m$ ;  $R_4, R_5, R_6, R_8, R^1, R^2, R^m = H, Alk$  и подвергают механическому воздействию (активации) стеклянными либо кварцевыми шарами в тефлоновых либо других инертных барабанах при комнатной температуре в течение 20–40 мин при центробежном ускорении 20–60 g и мольном соотношении соответствующего кумарина к  $\beta$ -ЦД ( $\beta$ -КЦД) 1:(3–7).

В отличие от "жидкофазного" (известного) способа получения в предлагаемом способе комплекс включения получается в твердой фазе путем интенсивной механической обработки смеси порошков компонентов, что приводит к аморфизации  $\beta$ -ЦД ( $\beta$ -КЦД) и "растворению" молекул гостя в аморфных областях циклодекстрина или его

Е  
С  
г  
L

е  
е-  
П  
н  
м  
те  
м  
вс  
се  
вс

пр  
щ  
ле  
из  
ак  
ра  
ма

вы  
ни  
по  
это  
пло  
тив  
кон  
мол  
что  
ские  
шак  
ЦД  
рас  
сил

у  
смеси  
ного  
зова  
небо  
повы

производных. При этом, часть механической энергии, образующейся вследствие интенсивного вращения кварцевых (стеклянных) шаров и порошков исходных компонентов, затрачивается на повышение внутренней энергии системы, в первую очередь, ее колебательную и вращательную составляющие, что способствует снятию стерических препятствий при вхождении в полость циклодекстрина. Кроме того, механическая активация позволяет создать в реакционной массе высокие давления (в зависимости от центробежного фактора "g"), возникающие в момент столкновения вращающихся частиц друг с другом и со стенками барабана, а также транспорт реагентов друг к другу за счет сдвига деформаций.

В комплексе молекула "гостя" внедряется в полость циклодекстрина и удерживается в ней за счет вандерваальсовских сил. При этом оболочка из  $\alpha$ -D-глюкопиранозных ядер  $\beta$ -ЦД ( $\beta$ -КПД) позволяет защитить молекулу замещенного кумарина от нежелательных с точки зрения генерации, фотохимических процессов, протекающих под воздействием жесткого ультрафиолетового света и молекулярного кислорода, который всегда присутствует в растворе.

Уменьшение мольного соотношения производного кумарина к ЦД менее 1:3 существенно снижает растворимость комплекса включения в воде и практически не изменяет генерационные характеристики активной среды по сравнению с водным раствором самого кумарина, например, кумарина 120.

Избыток циклодекстрина позволяет повысить растворимость комплекса включения в воде за счет действия молекул ЦД как поверхностно-активного вещества. При этом достигается необходимая оптическая плотность раствора для получения эффективной генерации среды. Верхний предел концентрации циклодекстрина, равный 7 моль на 1 моль кумарина, обусловлен тем, что за границей данного предела оптические свойства водного раствора резко ухудшаются. Большая концентрация молекул ЦД приводит к образованию коллоидного раствора и срыву генерации вследствие сильного рассеяния.

Уменьшение механической обработки смеси реагентов менее 20 мин и центробежного ускорения менее 20g приводит к образованию комплекса включения только в небольших количествах, что не позволяет повысить энергию генерации и фотостой-

кость по сравнению с насыщенным водным раствором исходного кумарина.

Увеличение времени механической обработки и центробежного ускорения выше заданных верхних пределов не сказывается на улучшении генерационных характеристик активной среды.

Использование для приготовления комплексов включения карбоксиметил- $\beta$ -циклодекстрина, позволяет несколько повысить их растворимость в воде по сравнению с соответствующими комплексами с  $\beta$ -циклодекстрином, что представляет собой интерес при получении комплексов включения трудно растворимых производных кумарина.

Контроль генерационных параметров полученного предлагаемым способом соответствующего водорастворимого комплекса включения производного кумарина с  $\beta$ -ЦД ( $\beta$ -КЦД) осуществлялся в коаксиальном лазере на красителе с лимповой накачкой. Резонатор лазера был образован плоскими зеркалами с коэффициентом отражения 99.9 и 35.0%. Активная среда последовательно заливалась в цилиндрическую кювету лазера диаметром 5,5 мм и длиной 385 мм. Система возбуждения состояла из оптической коаксиальной лампы, заполненной ксеноном до давления  $10^{-3}$  Па. Электрическая энергия накачки  $E_n = 395$  Дж. Кювета с активной средой и лампа помещались в отражатель из оксида магния. Питание лампы от источника ЛЖИ-406. Длительность светового импульса накачки по уровню 0,5 составляет 178,5 мкс при фронте нарастания 22 мкс. Энергия генерации измерялась прибором ИМО-2Н. Фотостойкость активной среды определялась путем многократного облучения световыми импульсами до полного исчезновения генерации. При этом подсчитывалось число импульсов, а затем

определялась суммарная величина  $\Sigma$ , в пересчете на литр активной среды.

Заявляемое техническое решение иллюстрируется следующими примерами конкретного выполнения.

**Пример 1.** В барабан механического активатора (планетарная, шаровая, и др. виды мельниц) с тефлоновым вкладышем загружают 25 г стеклянных либо кварцевых шаров диаметром 5-7 мм: 0,176 г (0,001 моль) 4 метил-7-аминокумарина и 5,675 г (0,005 моль)  $\beta$ -ЦД. Смесь порошков подвергают механической обработке в течение 30 мин при центробежном ускорении 40 g и постоянном охлаждении стенок барабана водой. После чего порошок выгружают, от-

деляют от шаров и готовят насыщенный водный раствор комплекса. Для этого 1 г полученного после активации порошка переносят в конус, заливают 50 мл воды, нагревают до кипения и кипятят в течение 5 минут. Полученный таким образом раствор охлаждают, выдерживают в течение суток и на следующий день фильтруют. На спектрофотометре определяют оптическую плотность фильтрата в пересчете на кювету толщиной 1 мм в максимуме поглощения и рассчитывают концентрацию насыщенного раствора комплекса. Получают  $\lambda_{\text{полл}}=343$  нм;  $D=3.98$ ,  $C=2.517 \cdot 10^{-3}$  моль/л.

Насыщенный водный раствор циклодекстринового комплекса 4-метил-7-аминокумарина разбавляют дистиллированной водой в три раза. Получают раствор комплекса включения с оптической плотностью равной 1,36 в максимуме полосы в слое 1 мм, заливают в кювету лазера и подвергают испытаниям в условиях, описанных выше. Полученная генерация имеет следующие характеристики:  $E_{\text{ген}} = 276$  мДж, фотостой-

кость  $\Sigma_n = 158.0$  кДж/л.

Пример 2. При соблюдении условий примера 1 порошок 4-метил-7-аминокумарина и  $\beta$ -ЦД в мольном соотношении 1:3 подвергли механической обработке и готовили насыщенный водный раствор комплекса, имеющий следующие характеристики:  $\lambda_{\text{полл}}=343$  нм,  $D=3.23$ ,  $C=2.04 \cdot 10^{-3}$  моль/л. Разбавлением готовят активную среду с оптической плотностью в максимуме поглощения, равной 1,3 в слое 1 мм. Полученная генерация имеет следующие характеристики:

$E_{\text{ген}}=270$  мДж, фотостойкость  $\Sigma_n=157.5$  кДж/л.

Пример 3. При соблюдении условий примера 1 порошки 4-метил-7-аминокумарина и  $\beta$ -ЦД в мольном соотношении 1:7 подвергли механической обработке и готовили насыщенный водный раствор комплекса, имеющий следующие характеристики:  $\lambda_{\text{полл}}=343$  нм;  $D=3.76$ ,  $C=2.384 \cdot 10^{-3}$  моль/л. Разбавлением готовят активную среду с оптической плотностью в максимуме поглощения, равной 1,32 в слое 1 мм. Полученная генерация имеет следующие характеристики:

$E_{\text{ген}}=395$  мДж, фотостойкость  $\Sigma_n=165.5$  кДж/л.

Пример 4. При соблюдении условий примера 1 порошки 4-метил-7-аминокумарина и  $\beta$ -ЦД в мольном соотношении 1:2 подвергли механической обработке и гото-

вили насыщенный водный раствор комплекса, имеющий следующие характеристики:  $\lambda_{\text{полл}}=343$  нм,  $D=0.86$ ,  $C=5.46 \cdot 10^{-3}$  моль/л. В качестве активной среды использовался насыщенный раствор. Полученная генерация имеет следующие характеристики:  $E_{\text{ген}}=128$

мДж, фотостойкость  $\Sigma_n=90.5$  кДж/л.

Пример 5. При соблюдении условий примера 1 порошки 4-метил-7-аминокумарина и  $\beta$ -ЦД в мольном соотношении 1:8 подвергли механической обработке и готовили насыщенный водный раствор комплекса, имеющий следующие характеристики:  $\lambda_{\text{полл}}=343$  нм,  $D=3.80$ ,  $C=2.410 \cdot 10^{-3}$  моль/л. Разбавлением готовят активную среду с оптической плотностью в максимуме поглощения равной 1,30 в слое 1 мм. При указанном количественном содержании комплекса включения в  $\beta$ -ЦД генерация не наблюдается, т.к. излучение накачки сильно поглощается в триграничном слое активной среды.

Пример 6. При соблюдении условий примера 1 порошки 4-метил-7-аминокумарина и  $\beta$ -ЦД подвергают механической активации в течение 20 мин и готовят водный раствор комплекса, имеющий следующие характеристики:  $\lambda_{\text{полл}}=343$  нм,  $D=3.69$ ,  $C=2.35 \cdot 10^{-3}$  моль/л. Разбавлением насыщенного раствора комплекса готовят активную среду с оптической плотностью в максимуме поглощения равной 1,30 в слое 1 мм. Полученная генерация имеет следующие характеристики:  $E_{\text{ген}}=240$  мДж, фото-

стойкость  $\Sigma_n=150$  кДж/л.

Пример 7. При соблюдении условий примера 1 порошки 4-метил-7-аминокумарина и  $\beta$ -ЦД подвергают механической активации в течение 40 мин и готовят насыщенный водный раствор комплекса, который имеет следующие характеристики:  $\lambda_{\text{полл}}=343$  нм,  $D=3.55$ ,  $C=2.249 \cdot 10^{-3}$  моль/л. Разбавлением насыщенного раствора комплекса готовят активную среду с оптической плотностью в максимуме поглощения равной 1,2 в слое 1 мм. Полученная генерация имеет следующие характеристики:  $E_{\text{ген}}=390$

мДж, фотостойкость  $\Sigma_n=160.5$  кДж/л.

Пример 8. При соблюдении условий примера 1 порошки замещенного кумарина и  $\beta$ -ЦД подвергли механической обработке в течение 10 минут и готовили насыщенный водный раствор комплекса, который имеет следующие характеристики:  $\lambda_{\text{полл}}=343$  нм,  $D=3.43$ ,  $C=2.170 \cdot 10^{-3}$  моль/л. Разбавлением насыщенного раствора комп-

лекса готовят активную среду с оптической плотностью в максимуме поглощения равной 1,25 в слое 1 мм. Полученная генерация имеет следующие характеристики:  $E_{ген}=120$

мДж, фотостойкость  $\sum_{\lambda} = 72.0$  кДж/л.

Пример 9. При соблюдении условий примера 1 порошки замещенного кумарина и  $\beta$ -ЦД подвергали механической обработке в течение 50 минут и готовили насыщенный водный раствор комплекса, который имеет следующие характеристики:  $\lambda_{полл}=343$  нм,  $D=3.56$ ,  $C=2.250 \cdot 10^{-3}$  моль/л. Разбавлением насыщенного раствора комплекса готовят активную среду с оптической плотностью в максимуме поглощения равной 1,28 в слое 1 мм. Полученная генерация имеет следующие характеристики:  $E_{ген}=395$

кДж, фотостойкость  $\sum_{\lambda} = 165.5$  кДж/л.

Пример 10. При соблюдении условий примера 1 порошки 4-метил-7-аминокумарина с  $\beta$ -ЦД подвергают механической активации при центробежном ускорении 20g и готовят насыщенный водный раствор комплекса, имеющий следующие характеристики:  $\lambda_{полл}=343$  нм,  $D=4.10$ ,  $C=2.602 \cdot 10^{-3}$  моль/л. Разбавлением насыщенного раствора комплекса готовят активную среду с оптической плотностью в максимуме поглощения равной 1,30 в слое 1 мм. Полученная генерация имеет следующие характеристики:

$E_{ген}=250$  Кдж, фотостойкость  $\sum_{\lambda} = 150.0$  кДж/л.

Пример 11. При соблюдении условий примера 1 порошки 4-метил-7-аминокумарина и  $\beta$ -ЦД подвергают механической активации при центробежном ускорении 60g и готовят насыщенный водный раствор комплекса, имеющий следующие характеристики:  $\lambda_{полл}=343$  нм,  $D=3.56$ ,  $C=2.255 \cdot 10^{-3}$  моль/л. Разбавлением насыщенного раствора комплекса готовят активную среду с оптической плотностью в максимуме поглощения равной 1,2 в слое 1 мм. Полученная генерация имеет следующие характеристики:  $E_{ген}=380$

кДж, фотостойкость  $\sum_{\lambda} = 160.0$  кДж/л.

Пример 12. При соблюдении условий примера 1 порошки 4-метил-7-аминокумарина и  $\beta$ -ЦД подвергают механической активации при центробежном ускорении 10g и готовят насыщенный раствор комплекса, имеющий следующие характеристики:  $\lambda_{полл}=343$  нм,  $D=4.56$ ,  $C=2.893 \cdot 10^{-3}$  моль/л. Разбавлением насыщенного раствора готовят активную среду с оптической плотностью

в максимуме поглощения равной 1,18 в слое 1 мм. Полученная генерация имеет следующие характеристики:  $E_{ген}=130$  мДж.

5 фотостойкость  $\sum_{\lambda} = 75.0$  кДж/л.

Пример 13. При соблюдении условий примера 1 порошки 4-метил-7-аминокумарина и  $\beta$ -ЦД подвергают механической активации при центробежном ускорении 80g и готовят насыщенный раствор комплекса, имеющий следующие параметры:  $\lambda_{полл}=343$  нм,  $D=3.80$ ,  $C=2.411 \cdot 10^{-3}$  моль/л. Разбавлением насыщенного раствора в максимуме поглощения равной 1,25 в слое 1 мм. Полученная генерация имеет следующие характеристики:  $E_{ген}=395$  мДж, фото-

стойкость  $\sum_{\lambda} = 166.0$  кДж/л.

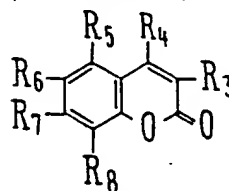
Пример 14 (по прототипу). Навеску 4-метил-7-аминокумарина (0,176 г, 0,001 моль) растворяют при нагревании в 100 мл воды, добавляют 5,675 г (0,005 моль)  $\beta$ -ЦД и перемешивают при температуре 80–90°C до полного растворения реагентов. Затем реакционную смесь выдерживают при этой температуре в течение 5 часов и охлаждают до комнатной температуры, после чего оставляют на ночь. На следующий день выпавший осадок отфильтровывают, а из фильтрата дополнительно спиртом высаживают комплекс. Сырой порошок высушивают на воздухе и готовят насыщенный раствор, имеющий следующие характеристики:  $\lambda_{полл}=343$  нм,  $D=4.88$ ,  $C=0.3086 \cdot 10^{-3}$  моль/л. Разбавлением насыщенного раствора готовят активную среду с оптической плотностью в максимуме поглощения равной 1,25 в слое 1 мм. Генерация не получена не только при этом соотношении реагентов (1:5), но и при молярном соотношении замещенного кумарина к  $\beta$ -ЦД, равному 1:1, 1:3, 1:7 соответственно, что обусловлено, вероятно, образованием комплекса включения другого строения.

Пример 15. При соблюдении условий примера 1 0,176 г (0,001 моль) 4-метил-7-аминокумарина и 7,38 г (0,005 моль)  $\beta$ -КЦД подвергали механической обработке и готовили насыщенный водный раствор комплекса, который имел следующие характеристики:  $\lambda_{полл}=345$  нм,  $D=4.42$ ,  $C=2.795 \cdot 10^{-3}$  моль/л. Разбавлением насыщенного раствора комплекса готовят активную среду с оптической плотностью в максимуме поглощения равной 1,24 в слое 1 мм. Полученная генерация имеет следующие характеристики:  $E_{ген}=345$

мДж, фотостойкость  $\sum_{\lambda} = 160.0$  кДж/л.

Пример 16. 50 мл активной среды на основе водного раствора смеси 4-метил-7-аминокумарина и  $\beta$ -КЦД с молярным соотношением 1:5 соответственно заливают в кювету лазера и подвергают испытаниям в условиях, описанных выше. Генерация не получена, что обусловлено отсутствием в активной среде комплекса включения.

модействия производного кумарина общей формулы



где R<sub>3</sub>-H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, COCH<sub>3</sub>; R<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>;

R<sub>5</sub>=H;

R<sub>6</sub>=H; CH<sub>3</sub>;

R<sub>7</sub>-NH<sub>2</sub>, OCOCH<sub>3</sub>, N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>;

R<sub>8</sub>-H, CH<sub>3</sub>.

Пример 17. 50 мл активной среды на основе насыщенного водного раствора 4-метил-7-аминокумарина при концентрации  $3.55 \cdot 10^{-4}$  моль/л и оптической плотностью, равной 0,56 в максимуме полосы поглощения ( $\lambda_{\text{погл}}=343$  нм) в слое 1 мм заливают в кювету лазера и подвергают испытаниям в условиях, описанных выше. Полученная генерация имеет следующие характеристики:

$E_{\text{ген}}=120$  мДж, фотостойкость  $\sum_n = 70.5$  кДж/л.

Результаты испытаний приведены в таблице. Как видно из приведенной таблицы, соблюдение заявляемых параметров приводит к достижению поставленной цели.

Формула изобретения

Способ получения водорастворимой формы производного кумарина путем взаи-

с циклодекстрином и фильтрацией продукта реакции, о т л и ч а ю щ и с я тем, что, с целью обеспечения у целевого продукта фотостойкой генерации, в качестве циклодекстрина используют  $\beta$ -циклодекстрин или карбоксиметил- $\beta$ -циклодекстрин, взаимодействие ведут при механическом смешении порошков производного кумарина и указанного циклодекстрина при молярном соотношении 1:3-7 соответственно в присутствии стеклянных или кварцевых шаров в течение 20-40 мин при центробежном ускорении 20-60g, а перед фильтрацией продукт реакции растворяют в воде при температуре кипения смеси и охлаждают.

№ п/п	Производное кумарина					Циклодекстрин	Условия получения			Растворимость в H <sub>2</sub> O		E <sub>ген</sub> , мДж	Фотостойкость, $\sum_n$
	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>		Молярное отношение к кумарину	Время, мин	Центробежное ускорение, g	Концентрация насыщенного водного раствора, моль/л	D в 1 мм кюветы		
1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	1:5	30	40	$2,517 \cdot 10^{-3}$	3,98	276	158,0
2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	1:3	30	40	$2,047 \cdot 10^{-3}$	3,23	270	157,7
3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	1:7	30	40	$2,334 \cdot 10^{-3}$	3,76	335	165,5
4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	1:2	30	40	$5,46 \cdot 10^{-3}$	0,26	128	90,5
5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	1:8	30	40	$2,410 \cdot 10^{-3}$	3,69	-	-
6	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	1:5	20	40	$2,335 \cdot 10^{-3}$	3,69	240	150,0
7	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	1:5	40	40	$2,243 \cdot 10^{-3}$	3,55	390	160,5
8	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	1:5	30	40	$2,170 \cdot 10^{-3}$	3,13	120	72,0
9	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	1:5	50	40	$2,250 \cdot 10^{-3}$	3,56	395	165,5
10	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	1:5	30	20	$2,602 \cdot 10^{-3}$	4,10	250	155,0
11	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	1:5	30	60	$2,255 \cdot 10^{-3}$	3,56	380	160,0
12	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	1:5	30	10	$2,893 \cdot 10^{-3}$	4,56	130	75,0
13	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	1:5	30	80	$2,411 \cdot 10^{-3}$	3,80	355	166,0
14	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	1:5	По прото-типу	-	$3,086 \cdot 10^{-3}$	4,88	-	-
15	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	1:5	30	40	$2,795 \cdot 10^{-3}$	4,42	345	160,0
16	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	1:50	-	-	-	-	-	-
17	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	1:5	30	40	$3,55 \cdot 10^{-3}$	0,56	120	70,9
18	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	1:5	30	40	$2,2 \cdot 10^{-3}$	3,75	80	59,3
19	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	1:5	По прото-типу	-	$2,2 \cdot 10^{-3}$	3,75	-	-
20	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	1:5	30	40	$2,41 \cdot 10^{-3}$	3,8	93	64,3
21	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	1:5	По прото-типу	-	$2,41 \cdot 10^{-3}$	3,8	-	-
22	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	1:5	30	40	$2,25 \cdot 10^{-3}$	3,0	50	95
23	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	1:5	По прото-типу	-	$2,25 \cdot 10^{-3}$	3,0	5	-
24	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	1:5	30	40	$2,38 \cdot 10^{-3}$	3,7	76	115
25	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	1:5	По прото-типу	-	$2,38 \cdot 10^{-3}$	3,7	7	-
26	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	1:5	30	40	$2,5 \cdot 10^{-3}$	3,58	110	91,4
27	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	1:5	По прото-типу	-	$2,5 \cdot 10^{-3}$	3,58	-	-

щей

13

1772118

14

Продолжение табл.

№ п/п	Производство кумарина					Цикло-декст-рин	Условия получения			Растворимость в H <sub>2</sub> O		Ерем. м/л	Фотостой-кость, %
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>		Мольное отношение 1:1 к кумарину	Ярче-неакти-вации, мин	Центро-бейный фактор, В	Концентрация насыщенного вод-ного раствора, моль/л	В 1 мл колете		
28		CH <sub>3</sub>											
29		CH <sub>3</sub>			N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	КДЛ	1:5	30	40	2,5 · 10 <sup>-3</sup>	3,58	93	67,7
30	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>				N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	"	1:5	По прототипу		2,5 · 10 <sup>-3</sup>	3,58	-	-
31	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>				OSOSCH <sub>3</sub>	ШД	1:5	30	40	2,3 · 10 <sup>-3</sup>	2,6	45	67
32	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>				OSOSCH <sub>3</sub>	"	1:5	По прототипу		2,3 · 10 <sup>-3</sup>	2,6	-	-
33	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>				OSOSCH <sub>3</sub>	КДЛ	1:5	30	40	2,74 · 10 <sup>-3</sup>	2,74	38	56
34	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		OSOSCH <sub>3</sub>	"	1:5	По прототипу		2,38 · 10 <sup>-3</sup>	2,7	-	-
35		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	ШД	1:5	30	40	2,04 · 10 <sup>-3</sup>	3,2	47	68
36		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	"	1:5	По прототипу		2,02 · 10 <sup>-3</sup>	3,17	-	-
37		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	КДЛ	1:5	30	40	2,12 · 10 <sup>-3</sup>	3,3	51	72
38	COCH <sub>3</sub>				N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	"	1:5	По прототипу		2,12 · 10 <sup>-3</sup>	3,3	-	-
39	COCH <sub>3</sub>				N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	ШД	1:5	30	40	3,5 · 10 <sup>-3</sup>	1,5	36	54
40	COCH <sub>3</sub>				N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	"	1:5	По прототипу		3,45 · 10 <sup>-3</sup>	1,46	-	-
41	COCH <sub>3</sub>				N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	КДЛ	1:5	30	40	3,5 · 10 <sup>-3</sup>	1,5	43	64
					N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	"	1:5	По прототипу		3,5 · 10 <sup>-3</sup>	1,5	-	-

кта  
э. с  
фо-  
ек-  
ли  
мо-  
ше-  
з и  
юм  
ри-  
зов  
ус-  
ро-  
ри  
г.

го-  
з.н.

Редактор Т.Иванова

Составитель Т.Калинина  
Техред М.Моргентал

Корректор Н.Тупица

Заказ 3812

Тираж

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР  
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101



# Stoichiometric Model of $\alpha$ -Cyclodextrin Complex Formation

THOMAS W. ROSANSKE and KENNETH A. CONNORS\*

Received October 9, 1979, from the School of Pharmacy, University of Wisconsin, Madison, WI 53706.

Accepted for publication January 7, 1980.

**Abstract** □ The solubility, spectral, and kinetic methods were used to study complexing between  $\alpha$ -cyclodextrin (ligand, L) and 3,5-dimethoxycinnamic acid, benzalacetone, and methyl cinnamate (substrates, S). In aqueous solution at 25° and with an ionic strength of 0.01 M, the following stability constants were found ( $K_{11}$  for SL and  $K_{12}$  for  $SL_2$ ): 3,5-dimethoxycinnamic acid,  $K_{11} = 1965 M^{-1}$  and  $K_{12} = 0$ ; benzalacetone,  $K_{11} = 105 M^{-1}$  and  $K_{12} = 15 M^{-1}$ ; and methyl cinnamate,  $K_{11} = 1200 M^{-1}$  and  $K_{12} = 50 M^{-1}$ . A model of complex formation is proposed that can account for the observed stoichiometry and that yields stability estimates for two isomeric 1:1 complexes in the systems in which a 1:2 complex forms. For cinnamic acid, benzalacetone, and methyl cinnamate, stability constants are inversely correlated with the substrate dipole moment.

**Keyphrases** □  $\alpha$ -Cyclodextrin—complexation with 3,5-dimethoxycinnamic acid, benzalacetone, and methyl cinnamate, stoichiometric model □ Stability constants—complexes of  $\alpha$ -cyclodextrin with cinnamic acid, benzalacetone, and methyl cinnamate □ Complexation— $\alpha$ -cyclodextrin, stoichiometric model

A previous study (1) showed that *trans*-cinnamic acid forms 1:1 (SL) and 1:2 ( $SL_2$ ) complexes<sup>1</sup> with  $\alpha$ -cyclodextrin (cyclohexaamylose) in aqueous solution. Therefore, knowledge of the factors that influence the stoichiometric relationships in such a system and that control the magnitudes of the complex stability constants was desired. For this purpose, the complexing of several substrates structurally related to cinnamic acid was studied in aqueous  $\alpha$ -cyclodextrin solutions. These substrates are 3,5-dimethoxy-*trans*-cinnamic acid (I), benzalacetone (*trans*-4-phenyl-3-buten-2-one, II), and methyl *trans*-cinnamate (III). The complexing behavior was studied by the solubility, spectral, and kinetic techniques.

## EXPERIMENTAL

**Materials**—3,5-Dimethoxy-*trans*-cinnamic acid<sup>2</sup> was recrystallized twice from water, mp 174.6–175°. Benzalacetone<sup>2</sup> was recrystallized twice from *n*-hexane, mp 39.7–40.7° [lit. (2) mp 41–42°]. Methyl *trans*-cinnamate<sup>3</sup> was distilled under reduced pressure, bp 95–97° (10–12 mm Hg), mp 32.9–33.9° [lit. (3) mp 33.5–34.5°].  $\alpha$ -Cyclodextrin<sup>4</sup> was used directly; drying to constant weight at 90° indicated 9.77% water content, corresponding closely to the hexahydrate (9.99% water);  $[\alpha]_D^{25} + 150.4 \pm 2.2^\circ$  (10 measurements) [lit. (4)  $[\alpha]_D^{25} + 150.5^\circ$ ].

**Procedures**—The solubility and spectral studies were carried out as described for cinnamic acid (1), except that in the solubility technique the supernatant solution was analyzed spectrophotometrically after appropriate dilution. For the 3,5-dimethoxycinnamic acid, this dilution was made a basic pH to minimize spectral perturbations caused by complexing since it is known (5) that acid anions complex less strongly than the parent carboxylic acid.

A kinetic method was used to study methyl cinnamate. Increasing amounts of  $\alpha$ -cyclodextrin were weighed accurately into a series of 10-ml volumetric flasks and were dissolved in pH 10.36 carbonate buffer. To each flask, 0.2 ml of a saturated aqueous solution of methyl cinnamate was added. The solutions were brought to volume with the carbonate buffer. At recorded times, samples were analyzed spectrophotometrically at 295 nm. The kinetics were apparent first order.

<sup>1</sup> The substrate (cinnamic acid in this example) is represented by S, and the ligand (cyclodextrin) is represented by L.

<sup>2</sup> Aldrich.

<sup>3</sup> Eastman.

<sup>4</sup> Sigma lot 106C-0046-1.

All studies were carried out at 25.0° and an ionic strength of 0.01 M. The stability constants are defined by:

$$K_{11} = \frac{[SL]}{[S][L]} \quad (\text{Eq. 1})$$

$$K_{12} = \frac{[SL_2]}{[SL][L]} \quad (\text{Eq. 2})$$

## RESULTS

**3,5-Dimethoxycinnamic Acid**—UV spectra of 3,5-dimethoxycinnamic acid with varying concentrations of  $\alpha$ -cyclodextrin revealed isosbestic points at 231, 240, and 300 nm; these isosbestic points were preserved even at high ligand concentrations. This behavior is consistent with 1:1 stoichiometry, and the Benesi-Hildebrand double-reciprocal plot is shown in Fig. 1. Least-squares analysis gave  $K_{11} = 1970 M^{-1}$ .

Figure 2 is the solubility diagram for this system. The linear rise in total solubility is consistent with 1:1 complexing, and the stability constant evaluated from the line (excluding the three highest points) was  $K_{11} = 1960 M^{-1}$ , in excellent agreement with the result from the spectral study. (The deviation of the three terminal points is attributed to a small spectral perturbation caused by complexation in the analytical solution.) The well-behaved isosbestic points, the linear spectral and solubility plots, and the agreement of  $K_{11}$  values from the independent spectral and solubility studies all indicate that this system is described fully by 1:1 stoichiometry.

**Benzalacetone**—Figure 3 shows the solubility diagram for the benzalacetone system. The initial rising portion is followed by a plateau region, and then a decrease in  $S_t$  occurs with a shoulder unusual in such diagrams. The shape of this curve will be discussed. Analysis of the solid phases gave the following results for  $10^3 L_t$  and  $x_L$ , where  $x_L$  is the mole fraction of cyclodextrin in the solid: 2.90, 0.26; 4.90, 0.60; 6.01, 0.61; 6.90, 0.65; 8.02, 0.66; and 10.1, 0.67. These data show that at least one complex with a stoichiometric L to S ratio of greater than unity must be present.

Interpretation of the initial rising portion in terms of 1:1 plus 1:2 complexes, as described previously (1, 6), shows that the slope of the line is 0.50, which implies that  $K_{11} = 1/s_0$ , where  $s_0$  is the solubility at  $L_t = 0$ . This relationship gives  $K_{11} = 105 M^{-1}$ ; with  $K_{11} = 1/s_0$ , the data can be fitted regardless of the value of  $K_{12}$ . Thus, the solubility study showed that a complex of higher L to S stoichiometry must be present and yielded an estimate of  $K_{11}$ .

The spectral data showed isosbestic points at 241 and 304 nm; these points were lost at cyclodextrin concentrations of greater than  $\sim 0.007$

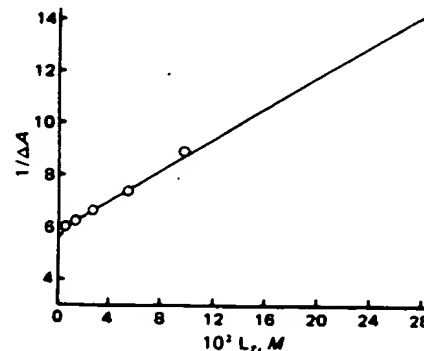


Figure 1—Benesi-Hildebrand plot for the 3,5-dimethoxycinnamic acid- $\alpha$ -cyclodextrin system at 25° with a wavelength of 291 nm, a path length of 1 cm, a total substrate concentration of  $4.34 \times 10^{-5} M$ , and a pH of 2.3;  $L_t$  represents the total ligand concentration (moles per liter), and  $\Delta A$  is the change in absorbance.

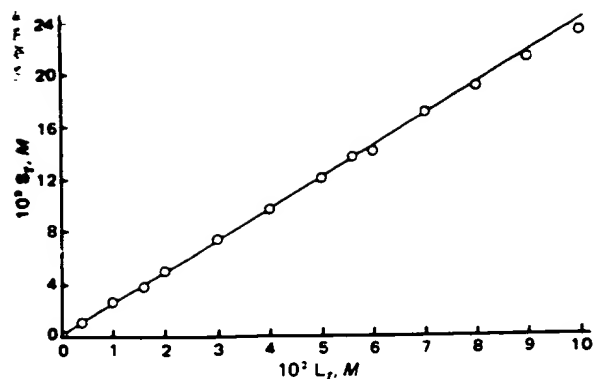
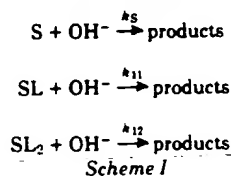


Figure 2—Solubility study of the 3,5-dimethoxycinnamic acid- $\alpha$ -cyclodextrin system at 25°. The substrate solubility at  $L_1 = 0$  is  $1.51 \times 10^{-4}$  M;  $S_1$  represents the total substrate concentration.

M, indicating the presence of at least two complexes. The spectral results at 291 nm are given in Fig. 4. The smooth curve was calculated by assuming 1:1 and 1:2 complexes, fixing  $K_{11}$  at  $105 \text{ M}^{-1}$  (from the solubility data), and allowing  $K_{12}$  and the complex molar absorptivities to function as adjustable parameters, as described previously (1). The resulting values were  $K_{11} = 105 \text{ M}^{-1}$ ,  $K_{12} = 15 \text{ M}^{-1}$ ,  $\Delta\epsilon_{11} = 4500$ , and  $\Delta\epsilon_{12} = 6600$ , where  $\Delta\epsilon_{11} = \epsilon_S - \epsilon_{11}$ , etc., with  $\epsilon$  representing the designated molar absorptivity.

**Methyl Cinnamate**—The solubility plot for methyl cinnamate (Fig. 5) is qualitatively similar to that of benzalacetone. The solid phase analysis again gave evidence of a 1:2 complex ( $10^2 L_1$  and  $x_1$ ): 2.00, 0.17; 4.01, 0.56; 4.90, 0.60; 6.01, 0.62; 6.80, 0.66; and 10.1, 0.67. Treatment of the initial rising portion in terms of SL and  $SL_2$  complexes gives  $K_{11} = 1200 \text{ M}^{-1}$  and  $K_{12} = 50 \text{ M}^{-1}$ .

The kinetic method used to study this system is based on the inhibitory effect of cyclodextrin on the rate of alkaline hydrolysis of methyl cinnamate. Scheme 1 shows the assumed kinetics.



The following equations then are readily derived, as was shown previously (6, 7):

$$L_t = [L] + \frac{S_1(K_{11}[L] + 2K_{11}K_{12}[L]^2)}{1 + K_{11}[L] + K_{11}K_{12}[L]^2} \quad (\text{Eq. 3})$$

$$\frac{k_S - k'_S}{k_S} = \frac{q_{11}K_{11}[L] + q_{12}K_{11}K_{12}[L]^2}{1 + K_{11}[L] + K_{11}K_{12}[L]^2} \quad (\text{Eq. 4})$$

where  $L_t$  is the total ligand concentration,  $[L]$  is the free (uncomplexed) ligand concentration,  $k'_S$  is the apparent second-order rate constant in the presence of ligand,  $q_{11} = 1 - k_{11}/k_S$ , and  $q_{12} = 1 - k_{12}/k_S$ . It is not

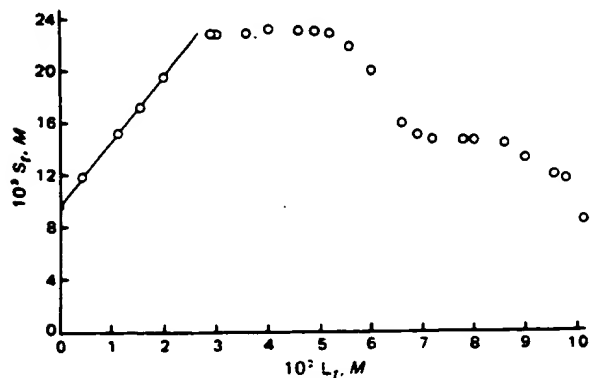


Figure 3—Solubility study of the benzalacetone- $\alpha$ -cyclodextrin system at 25°. The solubility of benzalacetone at  $L_1 = 0$  is  $9.56 \times 10^{-3}$  M.

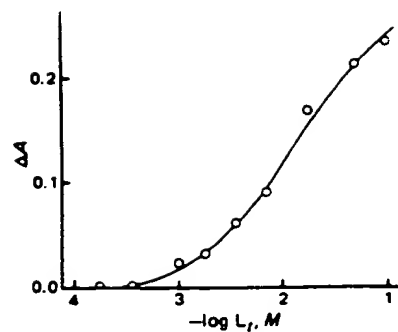


Figure 4—Change in absorbance at 291 nm in the benzalacetone- $\alpha$ -cyclodextrin system with a path length of 1 cm, a total substrate concentration of  $4.39 \times 10^{-5}$  M, and a pH of 2.3.

practical to obtain an expression for  $k'_S$  as an explicit function of  $L_t$ , so a curve-fitting procedure is used. Figure 6 shows the kinetic data; the smooth line was calculated with Eqs. 3 and 4, taking  $K_{11} = 1200 \text{ M}^{-1}$  and  $K_{12} = 50 \text{ M}^{-1}$  (from the solubility study) and treating  $q_{11}$  and  $q_{12}$  as adjustable parameters. The method is used to assign reasonable values to  $[L]$  and to calculate corresponding values for  $L_t$  and  $k'_S$  for comparison with the experimental results. The line in Fig. 6 was obtained using  $q_{11} = 0.75$  and  $q_{12} = 0.86$ .

## DISCUSSION

**Complex Stoichiometry and Stability**—Each substrate was investigated by two experimental techniques because such comparative studies have been effective in elucidating stoichiometric relationships (1, 7). The important pieces of information are the isosbestic point behavior, the solid phase compositions, and the quantitative consistency between the two methods. The essential conclusion is that solutions of  $\alpha$ -cyclodextrin with 3,5-dimethoxycinnamic acid can be described fully in terms of 1:1 complex formation whereas the benzalacetone and methyl cinnamate systems require 1:1 and 1:2 stoichiometries for their description.

The shapes of the solubility curves for benzalacetone and methyl cinnamate have not been explained fully. In systems containing 1:1 and 1:2 complexes, there are several possibilities for solubility behavior: (a) the solubility of SL will be reached first, (b) the solubility of  $SL_2$  will be reached first, (c) the solubilities of SL and  $SL_2$  will be reached essentially simultaneously, and (d) SL and  $SL_2$  will form solid solutions. Case a is observed with cinnamic acid and apparently does not apply here (1). Cases b and c both require, as argued previously (6), that  $x_L = 0.67$  at the point terminating the plateau; hence, these cases do not account for the solid phase analyses. The formation of a solid solution from solid SL and  $SL_2$  does not seem unlikely if these are inclusion complexes; X-ray evidence for solid cyclodextrin complexes with channel-like structures was reported (8, 9). This reaction decreases the number of solid phases by one; then upon depletion of solid S, only one solid phase remains (the solid solution), and the constraint on  $S_1$  is removed.

The  $q_{11}$  and  $q_{12}$  values obtained from the kinetic analysis may be interpreted as the fractional decrease in reactivity of the complexed substrate relative to the uncomplexed substrate. If the system actually contains two isomeric 1:1 complexes, then  $q_{11}$  is a weighted average of the corresponding quantities for the individual complexes (7). It is quite possible for one of these quantities to be positive ( $k_{11} < k_S$ ) while the other is negative ( $k_{11} > k_S$ ). The value of  $q_{12}$  seems somewhat low

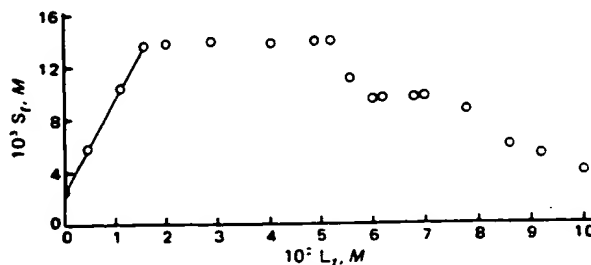


Figure 5—Solubility study of the methyl cinnamate- $\alpha$ -cyclodextrin system at 25°. The solubility of methyl cinnamate at  $L_1 = 0$  is  $2.56 \times 10^{-3}$  M.

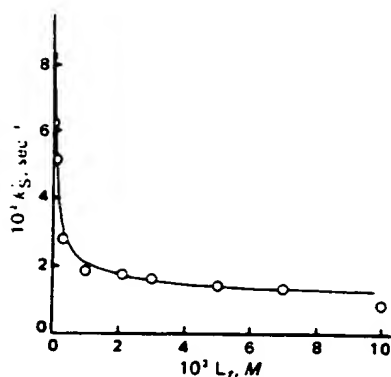


Figure 6—Apparent second-order rate constants for methyl cinnamate hydrolysis as a function of the  $\alpha$ -cyclodextrin concentration; the rate constant at  $L_1 = 0$  was  $8.33 \times 10^{-2} \text{ M}^{-1} \text{ sec}^{-1}$ .

(complete inhibition,  $q_{12} = 1$ , is anticipated for the fully included substrate); however, as Fig. 6 shows, considerable uncertainty (at least 10%) may be associated with this value because of imprecision in the rate data. Table I summarizes the stability constant findings for these substrates.

**Stoichiometric Model of Complexing**—As a framework for describing and explaining complex stoichiometry and stability in these systems, the following argument may be useful. Let h-H represent the cyclodextrin (host) molecule, the lower and upper case letters indicating that the two ends of the cavity are structurally different, and let g-G represent a linear nonsymmetrical substrate (guest) molecule. Then all possible 1:1 inclusion complexes may be represented as follows, where it is assumed that, within each orientation, the energy distribution of positional isomers is narrow so that only a single complex need be considered:

1:1 complexes	symbol
g-G	
h-H	gH
g-G	
H-h	gh
G-g	
h-H	GH
G-g	
H-h	Gh

It also is possible, in principle, to form 2:1 and 1:2 inclusion complexes:

2:1 complexes	symbol
g-G G-g	
H-h	HGGh
g-G g-G	
H-h	HGgh
G-g G-g	
H-h	Hggh
G-g G-g	
H-h	HgGh
1:2 complexes	symbol
g-G	
h-H h-H	gHhG
g-G	
H-h h-H	ghhG
G-g	
h-H H-h	GHHg
G-g	
H-h H-h	GhHg

Now suppose that, for the systems being considered, no 2:1 complexes exist. In the present study, there was no necessity to invoke  $S_2L$  complexes, and there appears to be no literature report of  $S_2L$  complexes with  $\alpha$ -cyclodextrin. Then it is reasonable to infer that the guest molecule can enter only one end of the host. As a consequence of this inference, there can be only two 1:1 complexes and only one 1:2 complex. For example, suppose only the H end of the host can be entered. In this case, the only possible complexes are gH, GH, and GHHg. The model thus has led, for this experimental case, to a great simplification of the stoichiometric

Table I—Stability Constants for  $\alpha$ -Cyclodextrin Complexes at 25°

Substrate	$K_{11}, \text{M}^{-1}$	$K_{12}, \text{M}^{-1}$
Cinnamic acid <sup>a</sup>	2260	60
Cinnamate ion <sup>a</sup>	110	15
3,5-Dimethoxycinnamic acid	1965	0
Benzalacetone	105	15
Methyl cinnamate	1200	50

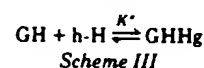
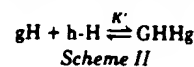
<sup>a</sup> From Ref. 1.

possibilities. Other special cases of the general model can be described but are not required in this treatment.

It is known (7) that the observed  $K_{11}$  value obtained from any experimental technique is the sum of the stability constants for all isomeric 1:1 complexes; hence, for the case being considered:

$$K_{11} = K_{gH} + K_{GH} \quad (\text{Eq. 5})$$

To carry the analysis further, the assumption is made that the 1:2 complex is formed by adding a host molecule to a 1:1 complex without perturbing the structure (or energy) of the 1:1 complex. The 1:2 complex can be formed via the gH route (Scheme II) or the GH route (Scheme III).



The observed stability constant for 1:2 complex formation therefore is given by:

$$K_{12} = \frac{[\text{GHHg}]}{([\text{gH}] + [\text{GH}][\text{h-H}])} \quad (\text{Eq. 6})$$

which becomes:

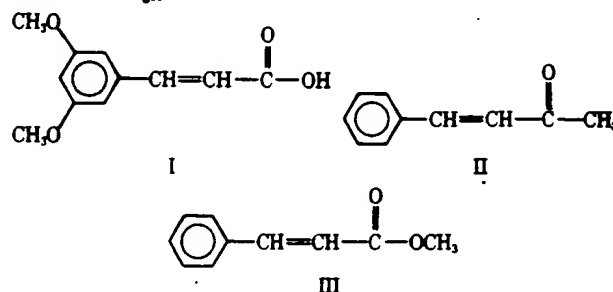
$$K_{12} = \frac{K'K''}{K' + K''} \quad (\text{Eq. 7})$$

The assumption that addition of the second host molecule does not perturb the preformed 1:1 complex structure is equivalent to assuming  $K' = K_{GH}$  and  $K'' = K_{gH}$ ; thus:

$$K_{12} = \frac{K_{gH}K_{GH}}{K_{gH} + K_{GH}} \quad (\text{Eq. 8})$$

With Eqs. 5 and 8,  $K_{gH}$  and  $K_{GH}$  can be evaluated<sup>8</sup>.

Table II lists  $K_{gH}$  and  $K_{GH}$  values for the substrates of Table I. The assignment of symbols is arbitrary. Because of the structural likenesses among the members of this series of substrates, it seems reasonable to attribute all larger values to one mode ( $K_{GH}$ ) and the smaller constants to the other ( $K_{gH}$ ).



Interpretation of the data for these substrates (I–III) in terms of the model suggests that the two isomeric 1:1 complexes are formed by inclusion of either the side chain or the phenyl ring in the cyclodextrin cavity. Molecular models indicate that the disubstituted phenyl ring of I cannot penetrate the ligand cavity; hence, the stoichiometric model predicts that one of the isomeric 1:1 constants will be zero and, therefore, that  $K_{12} = 0$ . This behavior is observed; therefore, the assignments in Table II signify that  $K_{GH}$  describes binding of the side chain whereas  $K_{gH}$  describes binding of the phenyl ring. A further prediction is that  $K_{GH}$  for I should be very similar to that for cinnamic acid, as is seen.

<sup>8</sup> Equation 8 can be written as  $1/K_{12} = 1/K_{gH} + 1/K_{GH}$ ; i.e., the 1:2 dissociation constant is equal to the sum of the 1:1 dissociation constants.

Table II—Calculated Isomeric 1:1 Stability Constants\*

Substrate	$K_{GH}, M^{-1}$	$K_{EH}, M^{-1}$
Cinnamic acid	2199	61.5
Cinnamate ion	92.1	17.9
5-Dimethoxycinnamic acid	1965	0
Benzalacetone	86.9	18.1
Methyl cinnamate	1148	52.3

\* Calculated with Eqs. 5 and 8 from the data in Table I.

All substrates in Table II other than I evidently offer the possibility of binding at both sites, so significant values of both  $K_{11}$  and  $K_{12}$  are anticipated and observed. Since the model has no provision for substituent effects, it does not provide quantitative predictions for these substrates. The advantages of the model are in transforming a potentially very complicated system into a fairly simple one on the basis of experimental observation and reasonable approximations and in providing qualitative stoichiometric predictive ability and a means for deriving

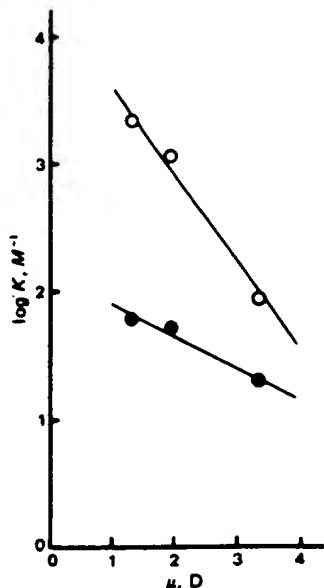


Figure 7—Plot of  $\log K_{GH}$  (O) and  $\log K_{EH}$  (●) against the substrate dipole moment for II ( $\mu = 3.34$  D), III ( $\mu = 1.95$  D), and cinnamic acid ( $\mu = 1.31$  D). Dipole moments are from Ref. 10. The lines have no theoretical significance.

quantitative estimates of isomeric stability constants when certain assumptions are met.

**Dipole Moment Correlation**—The stability constants for the substrates in Table II, particularly  $K_{GH}$ , vary more than might be expected based on the apparent structural similarity of these compounds. The behavior of benzalacetone, in particular, seems anomalous. However, the constants in Table II for II, III, and cinnamic acid correlate well with the substrate dipole moment, as shown in Fig. 7: the larger the dipole moment, the smaller is the stability constant. This behavior is consistent with the view that the interior of the cyclodextrin cavity is less polar than the surrounding aqueous medium; hence, the more polar the substrate, the less is its tendency to partition into the ligand cavity.

The relative slopes of the plots for  $K_{GH}$  and  $K_{EH}$  in Fig. 7 substantiate the structural assignments of these quantities, the more sensitive quantity ( $K_{GH}$ ) representing the side chain upon which the structural change is made and, therefore, responding more to the change than does  $K_{EH}$ , which describes binding far removed from the structural alteration. That the constant assigned to the side chain, which is the more polar end of the substrate molecule, is larger than that for the phenyl ring may seem inconsistent, but the comparison overlooks other factors, particularly the sizes of these two binding sites.

The cinnamate-ion system is qualitatively consistent with this interpretation. The essentially identical stability constants for cinnamate and benzalacetone suggest that a methyl ketone may be a good model for the polarity of a carboxylate ion.

## REFERENCES

- (1) K. A. Connors and T. W. Rosanske, *J. Pharm. Sci.*, **69**, 173 (1980).
- (2) A. L. Wilds, L. W. Beck, W. J. Close, C. Djerassi, J. A. Johnson, Jr., T. L. Johnson, and C. H. Shunk, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 1985 (1947).
- (3) M. L. Bender and B. Zerner, *ibid.*, **84**, 2550 (1962).
- (4) D. French, M. L. Levine, J. H. Pazur, and E. Norberg, *ibid.*, **71**, 353 (1949).
- (5) K. A. Connors and J. M. Lipari, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 379 (1976).
- (6) T. W. Rosanske, Ph.D. thesis, University of Wisconsin, Madison, Wis., 1979.
- (7) K. A. Connors and J. A. Mollica, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 772 (1966).
- (8) P. C. Manor and W. Saenger, *Nature*, **237**, 392 (1972).
- (9) M. Noltemeyer and W. Saenger, *ibid.*, **259**, 629 (1977).
- (10) A. L. McClellan, "Tables of Experimental Dipole Elements," W. H. Freeman, San Francisco, Calif., 1963.

## ACKNOWLEDGMENTS

Supported in part by National Science Foundation Grant GP-36567 and in part by a grant from The Upjohn Co.